

A teriparatid kezelés abbahagyása után is tartósan csökken az oszteoporotikus posztmenopauzás nőket fenyegető csigolyatörés kockázata

R. Lindsay, W. Scheele, R. Neer és mtsai. Arch Intern Med 2004;164:2024-2030.

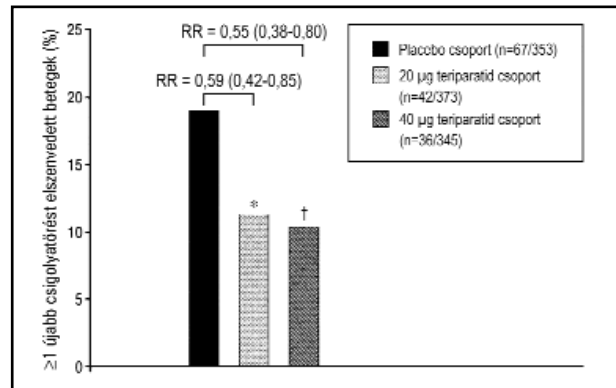
A rekombináns DNS technológiával előállított, injekcióban adható teriparatid (humán parathyroid hormon [1-34]) férfiakon és posztmenopauzás nőknél kialakult osteoporosis kezelésére használatos. A naponta egyszer, subcutan injekcióban adott teriparatid anabolikus hatást fejt ki a csontozatra és kedvezően befolyásolja a csont mikrostruktúrát. Az 1637 posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbetegben lebonyolított, randomizált, placebo-kontrollos Fracture Prevention Trial (FPT) során átlagosan 18 hónapon keresztül 20 µg vagy 40 µg dózisban naponta egyszer adagolt teriparatid számottevően csökkentette a csigolyatörések kockázatát.

Beteganyag és módszer

A szerzők célul tűzték ki, hogy tanulmányozzák a teriparatid kezelés befejezését követő időszakban az újabb csigolyatörések gyakoriságát és a korábbi kezelés hosszú távú biztonságosságát. Ezért az FPT résztvevőit felkérték, hogy továbbra is jelenjenek meg ellenőrző viziteken. Azt tanulmányozták, hogy a csigolyatörés kockázatának az FPT ideje alatt kimutatott csökkenése észlelhető-e a 18 hónapos utánkövetés végén – vagyis a kontroll gerincfelvételek készítésének legutolsó időpontjában – is. Az FPT-t sikerrel befejezett betegek több mint 90%-a (n=1262) utánkövetéses vizsgálatban is részt vett. Az utóbbi feladatok a betegek és a vizsgálok számára egyaránt felfedték az eredeti terápiás besorolást. A nőbetegeket a szokványos klinikai gyakorlatnak megfelelően kezelték. Az újabb csigolyatöréseket az FPT befejezése után 18 hónappal a dorzális-lumbális gerincszakasról készített oldalirányú röntgenfelvételek szemikvantitatív értékelésével kórismézték.

Eredmények és megbeszélés

Az utánkövetéses vizsgálat során az FPT placebo-csoportjához képest a korábbi 20 µg teriparatid csoportban 41% (p=0,004), a 40 µg-os napi adaggal kezeltben 45% (p=0,001) volt a töréskockázat. Az FPT kezdetétől a 18 hónapos utánkövetést lezáró vizitig mind a két korábbi teriparatid csoportban 13%-kal csökkent az abszolút töréskockázat. Bár az utánkövetés ideje alatt a résztvevők 47%-a szedett osteoporosis elleni gyógyszereket (ez különösen a placebo-csoportban volt elterjedt; p=0,04), a korábbi teriparatid kezelés csonttörés-megelőző hatása így is egyértelmű volt. A post hoc elemzés alapján a teriparatid szignifikánsan (p=0,05) csökkentette az FPT ide-



Az utánkövetés ideje alatt újabb csigolyatörést elszenvedett betegek száma és a korábbi terápiás besorolás függvényében bekövetkező csonttörés relatív kockázata (RR és 95%CI). *p=0,004; †p=0,001. A teriparatid rekombináns humán parathormon 1-34 fragmentum.

je alatt csonttörést elszenvedett nőbetegeket fenyegető, fokozott töréskockázatot.

Megállapították tehát, hogy a csigolyatörés kockázatának, átlagosan 19 hónapon keresztül teriparatiddal kezelt betegekben megfigyelt csökkenése legalább 18 hónapig perzisztál a mindennapi gyógyszeradagolás beszüntetése után. A korábban 20 µg, illetve 40 µg teriparatiddal kezelt betegekben fenyegető újabb csigolyatörés kockázata 41%-kal, illetve 45%-kal csökkent – az FPT ideje alatt bekövetkezett 67%-os, illetve 69%-os csökkenésen kívül. Ily módon, az abszolút kockázatszáma mértéke, az utánkövetés ideje alatt tovább fokozódott. A teriparatid 20 µg-os, illetve 40 µg-os napi dózisainak csigolyatörés kockázatát mérséklő hatása hasonló volt. Statisztikai elemzések alapján, az újabb csigolyatörés bekövetkezése ellen az utánkövetés ideje alatt mutatkozó védelem a korábbi teriparatid kezelésnek, valamint annak köszönhető, hogy az FPT ideje alatt a teriparatiddal kezelt betegek kevesebb csigolyatörést szenvedtek el. Elképzelhető továbbá, hogy az újabb csigolyatörés bekövetkezésének az utánkövetés ideje alatt csekély kockázata – legalább is részben – annak köszönhető, hogy a kezelés nagymértékben csökkentette a súlyosabb csigolyatörések kockázatát, vagyis azokat, amelyek bekövetkezése miatt a szomszédos csigolyák fokozott terhelést kénytelenek elviselni.

Az FPT ideje alatt 90%-kal csökkent a közepes súlyos csigolyatörések, illetve 65%-kal az összes csigolyatörés kockázata. A csigolyatörések gyakoriságának és súlyosságának a megfigyeléses vizsgálat ideje alatt észlelt csökkenésével összhangban, a betegek által panaszolt hátfájda-

lomnak az FPT teriparatiddal kezelt csoportjaiban regisztrált csökkenése is folytatódott az utánkövetés időszakában.

Bár a vizsgálat megfigyeléses volt, a korábbi teriparatid vs. placebo-kezelések összehasonlítása a FPT elindításakor elvégzett random besoroláson alapult. Az FPT-t befejezett betegek zöme a megfigyeléses vizsgálatban is részt vett és ennek köszönhetően fennmaradt a random válogatással kialakított betegcsoportok egyensúlya, ami az eredeti betegpopuláció demográfiai és klinikai jellemzőiben is tükröződik. Ennélfogva, a vizsgálat elsődleges következtetései a randomizált vizsgálat folytatásából származó megállapításoknak tekintendők.

A korábban teriparatiddal kezelt betegeken a későbbi csontreszorpció-gátló kezelés hatásosságát is vizsgálták. Azt várhatnánk, hogy a teriparatid kezelés befejezése után alkalmazott csontreszorpció-gátlók tovább mérsékelik a csigolyatörés kockázatát, azonban ezt nem sikerült igazolni. Az utánkövetés ideje alatt alkalmazott legalább 12 hónapos bisphosphonat kezelés alig vagy egyáltalán nem fokozta a korábbi teriparatid kezelés újabb csigolyatörés kockázatát csökkentő hatását.

A teriparatid kezelés a befejezését követő időszakban (az utánkövetéses vizsgálat ideje alatt) is védelmet biztosított a későbbi csonttörésekkel szemben, ami feltehetően annak következménye, hogy a teriparatid megszakítja az egyre fokozódó töréskockázat körét – ami az előrehaladott osteoporosisra jellemző, és az utánkövetéses vizsgálat korábban placeboval kezelt betegein is megfigyelhető volt. Az FPT ideje alatt csonttörést elszenvedett nőknél nagyobb eséllyel következett be újabb törés a kezelés abbahagyása után, mint azokon, akik az FPT ideje alatt megmenekültek a csonttöréstől.

A csigolya-BMD T-score kezelés alatt észlelt változása szorosan korrelált a teriparatid kezelés végeredményével és jelentős részben indokolhatta a töréskockázat utánkövetéses vizsgálatok során észlelt, kitartó csökkenését.

A hatalmas adatbázis módot adott a csigolyatörések gyakoriságát a megfigyeléses vizsgálat ideje alatt befolyásoló tényezők feltáró elemzésére. A csonttörések elleni tartós védelem nem csupán a BMD növekedésének, hanem más mechanizmusoknak is köszönhető. Vizsgálók már korábban is rámutattak arra, hogy a naponta adagolt parathormon (1-34) hatására nem csak a BMD gyarapodott, hanem a csontszövet minősége is előnyösen változott. Biopsziás mintapárok két-, illetve háromdimenziós morfológiai elemzésével a csontszövet mikroszerkezetének javulását mutatták ki. A parathormon (1-34) kezelés hatására fokozódott a trabekuláris hálózat konnektivitása, nőtt a kortikális állomány vastagsága, és megszűntek a csontok kóros törékenységet okozó mikroszerkezeti rendellenességek. Ezek a kedvező hatások a parathormon (1-34) kezelés befejezése után is befolyásolhatják a csonttörés kockázatát. Részleges magyarázatot adhatnak továbbá arra is, hogy miért bizonyult következetesen hatásosnak a teriparatid – függetlenül attól, hogy az utánkövetéses vizsgálat ideje alatt alkalmazott osteoporosis elleni szerek hatására eltérő mértékben gyarapodott a csontsűrűség.

Következtetések

A vizsgálat eredményei meggyőzően bizonyítják, hogy a teriparatid hatása a kezelés befejezése után még legalább 18 hónapon keresztül érvényesül.

Forgács Sándor dr.